

Title	Differential IL-12 responsiveness of T cells but not of NK cells from tumor-bearing mice in IL-12-responsive versus -unresponsive tumor models
Author(s)	岩崎, 正幸
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42650
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について こちら をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏 名	岩 崎 正 幸
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 6 0 3 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 13 年 3 月 23 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科病理系専攻
学 位 論 文 名	Differential IL-12 responsiveness of T cells but not of NK cells from tumor-bearing mice in IL-12-responsive versus -unresponsive tumor models (IL-12奏効性と非奏効性腫瘍系担癌マウスでは NK 細胞ではなく、T 細胞の IL-12 応答性に差異が存在する)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 濱 岡 利 之 (副査) 教 授 門 田 守 人 教 授 宮 坂 昌 之

論文内容の要旨

【目的】

我々はこれまで IL-12 により誘導される固形腫瘍の拒絶には T 細胞と IFN- γ が必須であることを明らかにしてきた。しかしながら、IL-12 は T 細胞のみならず NK/NKT 細胞にも作用して IFN- γ を産生すること、それに関連して IFN- γ 産生と腫瘍拒絶は必ずしも相関していないことがわかっている。また、IL-12 の抗腫瘍効果はすべての腫瘍系で有効とは限らず、奏効性および非奏効性腫瘍系が存在することから、T 細胞の IL-12 応答性が重要な因子となることが考えられる。そこで本研究は IL-12 奏効性、非奏効性腫瘍系の担癌マウス由来 T 細胞の IL-12 応答性及び IL-12 レセプター (IL-12R) の発現について比較検討することを目的とした。

【方法】

IL-12奏効性腫瘍系 (CSA1M 及び OV-HM) と非奏効性腫瘍系 (Meth A) 担癌マウス脾細胞を用いた。IL-12R 発現は RNase protection assay により検出した。T 細胞集団は抗 Thy-1 抗体の磁気ビーズを用いた positive selection で調製した。IL-12 応答性は rIL-12 刺激後 48 時間培養液上清中の IFN- γ 産生を ELISA にて測定した。

【成績】

(1)まず初めに、IL-12による固形腫瘍の拒絶におけるT細胞とNK1.1⁺細胞の役割を検討した。腫瘍移植前に抗CD4、CD8抗体および抗NK1.1抗体を用いてT細胞とNK1.1⁺細胞を除去した後、腫瘍を移植し、IL-12治療を行ったところ、IL-12による固形腫瘍の拒絶にはT細胞が必須である一方、NK1.1⁺細胞を必ずしも必要としないことが判明した。

(2) CD4/CD8 T細胞除去群とNK1.1⁺細胞除去群でIL-12投与後の血中IFN- γ 量を測定したところ、対照群と比較してNK1.1⁺細胞除去群のIFN- γ 産生量は90%以上の減少を示したのに対し、CD4/CD8 T細胞除去群の減少は極く僅かであった。種々の腫瘍系におけるIL-12投与後の血中IFN- γ 産生量を調べたところ、正常コントロールマウスと担癌マウス、さらに奏効性、非奏効性腫瘍担癌マウスのいずれの間においても、血中IFN- γ 産生量に大きな差は認められなかった。又、(3)正常及び各担癌マウスの脾細胞全画分(T細胞及びNK/NKT細胞を含む)においてIL-12応答性を調べたところ、IL-12奏効性、非奏効性腫瘍系の間、さらには正常、担癌マウスの間に顕著な差はみられなかった。一方、(4)T細胞を分離して、T細胞のIL-12応答性を検討したところ、IL-12奏効性腫瘍系の担癌マウス由来T細胞では、正常T細胞に比べ数十倍強いIFN- γ 産生を示したが、非奏効性担癌マウ

ス由来T細胞では正常T細胞と同程度であった。即ち、T細胞のIL-12応答能に決定的な差異が存在した。(5)このT細胞のIL-12応答性の差異がIL-12R発現の差によるものか否かを検討した結果、奏効性腫瘍系担癌マウス由来T細胞は正常T細胞に比べ、IL-12RmRNA発現の増強がみられたのに対し、非奏効性担癌マウス由来T細胞では認められなかった。

【総括】

今回の結果から、IL-12投与により誘導される *in vivo* IFN- γ 産生の大部分はNK1.1⁺細胞によるものであり、血中のIFN- γ 産生を測定するのでは腫瘍拒絶に必須なT細胞のIL-12応答性を正しく評価できないことが明らかとなった。つまり、IL-12の抗腫瘍効果は単に個体全体のIFN- γ 産生量によって決定されるのではなく、担癌マウス由来T細胞がIL-12Rを発現してIL-12応答性を示すか否かが重要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

IL-12により誘導される固形腫瘍の拒絶にはT細胞とIFN- γ が必須であることがわかっている。即ち、T細胞がIL-12に応答するか否かが重要な因子となる。本研究はIL-12奏効性、非奏効性腫瘍系の担癌マウス由来T細胞におけるIL-12応答性について比較検討し、以下の結果を得た。

(1)IL-12による原発固形腫瘍の拒絶にはT細胞が必須である一方、NK1.1⁺細胞の関与を必ずしも必要としない。(2)IL-12投与により誘導される *in vivo* IFN- γ 産生の大部分はNK1.1⁺細胞によるものである。(3)IL-12奏効性と非奏効性腫瘍系では、担癌宿主T細胞のIL-12応答性に決定的な差異が存在し、(4)この差異はT細胞上のIL-12R発現と相関することが明らかとなった。本研究によって、IL-12の抗腫瘍効果は単に個体全体のIFN- γ 産生量によって決定されるのではなく、担癌マウス由来T細胞がIL-12Rを発現してIL-12応答性を示すか否かが重要であるという注目すべき事実が見出された。

以上より本研究はIL-12による癌免疫療法を考える上で非常に有用な情報を提供するものであり、学位の授与に値すると思われる。